

УДК 616.62-006.36.04-072.2:615.277.3](048.3)
DOI <https://doi.org/10.26641/2307-5279.28.1-4.2024.322074>

Ефективність гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику

Р.С. Чистяков,
Ф.І. Костєв,
В.В. Лисенко,
О.В. Бондар,
В.О. Варбанець,
Є.М. Нарейко

Одеський національний медичний університет, Україна, e-mail: prof.kostev@gmail.com

Ф.І. Костєв
orcid: 0000-0001-6480-564X

Надійшла: 08.07.2024
Акцептована: 10.09.2024

For citation:

ДСТУ 8302 2015:

Чистяков Р. С., Костєв Ф. І., Лисенко В. В., Бондар О. В., Варбанець В. О., Нарейко Є. М. Ефективність гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику. *Урологія*. 2024. Т. 28, № 1–4. С. 5–12.
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.28.1-4.2024.322074>

APA:

Chystiakov, R. S., Kostyev, F. I., Lysenko, V. V., Bondar, O. V., Varbanets, V. O., & Nareiko, E. M. (2024). Effectiveness of hyperthermic intravesical chemotherapy in the combined treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologiya*, 28(1–4), 5–12.
<https://doi.org/10.26641/2307-5279.28.1-4.2024.322074>

Ключові слова:

м'язово-неінвазивний рак сечового міхура, гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія, внутрішньоміхурова імунотерапія БЦЖ

Keywords:

non-muscle invasive bladder cancer, hyperthermic intravesical chemotherapy, intravesical immunotherapy BCG

РЕФЕРАТ

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику (МНІРСМ) шляхом застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії в ад'ювантному режимі після трансуретральної резекції сечового міхура (група НІВЕС-терапії; n=53) та порівняти результати лікування з пацієнтами, яким ад'ювантна терапія проводилася за допомогою вакцини БЦЖ (група БЦЖ-терапії; n=54). Частота рецидивів та прогресії за 36-місячний період спостереження достовірно відрізнялася між двома групами – 22,6 і 42,6% та 7,5 і 20,4% відповідно. Різниця між показниками БРВ була достовірно вищою в групі НІВЕС-терапії в періодах 12 міс. (КР 0,32; p=0,02) та 36 міс. (КР 0,48; p=0,04) після закінчення курсу індукційної терапії. Середній час до виникнення рецидиву у пацієнтів, які отримували НІВЕС-терапію, був більшим, ніж у пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію: 31,5 міс. і 26,0 міс. відповідно (Log Rank тест; p=0,034). Рівень експресії маркера проліферативної активності Ki-67 зменшився у 6,5 рази у рецидивних пухлинах під впливом НІВЕС-терапії та у 2,1 разу під впливом БЦЖ терапії (p<0,001). Згідно з анкетуванням EORTC QLQ-30

та FACT-BL, кращий рівень якості життя пацієнтів із МНІРСМ високого ризику був при проведенні ад'ювантної хіміогіпертермії. При оцінці рівня токсичності лікування за шкалою небажаних явищ CTCAE було виявлено достовірно більшу кількість випадків гарячки, сечоміхурових спазмів, неінфекційного циститу в групі БЦЖ-терапії при порівнянні частоти небажаних явищ I-II ступенів. Кількість небажаних явищ III-IV ступенів, таких як гарячка та інфекція сечовивідних шляхів, також була більшою у групі БЦЖ-терапії. Впроваджений спосіб лікування пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику за допомогою методу гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії демонструє результати лікування співставні з результатами застосування внутрішньоміхурової імунотерапії, при цьому забезпечує пацієнтам кращий рівень якості життя під час лікування.

SUMMARY

Effectiveness of hyperthermic intravesical chemotherapy in the combined treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Chystiakov R.S., Kostyev F.I., Lysenko V.V., Bondar O.V., Varbanets V.O., Nareiko E.M. The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) by using hyperthermic intravesical chemotherapy in the adjuvant mode after transurethral resection of the bladder (HIVEC-therapy group; n=53) and to compare the treatment results with patients in which adjuvant therapy was carried out with BCG vaccine (BCG therapy group; n=54). The frequency of recurrence and progression during the 36-month follow-up period differed significantly between the two groups – 22.6 and 42.6% and 7.5 and 20.4%, respectively. The difference between RFS indicators was significantly higher in the HIVEC-therapy group in periods of 12 months. (HR 0.32; p=0.02) and 36 months. (HR 0.48; p=0.04) after the end of the course of induction therapy. The median time to recurrence in patients receiving HIVEC therapy was longer than in patients receiving BCG therapy: 31.5 months. and 26.0 months. respectively (Log Rank test; p=0.034). The expression level of the proliferative activity marker Ki-67 decreased by 6.5 times in recurrent tumors under the influence of HIVEC therapy and by 2.1 times under the influence of BCG therapy (p<0.001). According to the EORTC QLQ-30 and FACT-BL questionnaires, the best level of quality of life in patients with HR NMIBC was when adjuvant chemohyperthermia was performed. When evaluating the level of toxicity of treatment according to the CTCAE scale of adverse events, a significantly higher number of cases of fever, bladder spasms, and non-infectious cystitis were found in the BCG therapy group when comparing the frequency of grade I-II adverse events. The number of grade III-IV adverse events, such as fever and urinary tract infection, was also higher in the BCG group. The implemented method of treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer using the method of hyperthermic intravesical chemotherapy demonstrates treatment results comparable to the results of intravesical immunotherapy, while providing patients with a better quality of life during treatment.

ВСТУП

Рак сечового міхура (PCM) є сьомим, що найбільш часто діагностується, раком чоловічого населення в усьому світі та десятим, коли розглядаються обидві статі. Серед провідних причин онкологічної смертності PCM знаходиться на 13-му місці (Sung et al., 2021; Sylvester et al., 2021).

Імовірність виникнення злоякісних пухлин сечового міхура збільшується з віком, PCM найчастіше зустрічається у людей похилого віку (Chavan et al., 2014). Пацієнти після 55 років становлять близько 90% усіх виявлених випадків, а понад 70% випадків припадає на контингент 65-річних. Пік захворюваності у 30,5% реєструється у віковій групі 75–84 роки (Sung et al., 2021; Teoh et al., 2020).

Приблизно у 75% хворих на PCM захворювання є м'язово-неінвазивним, обмеженим слизовою оболонкою (стадія Ta, CIS) або підслизовою (стадія T1); у молодих пацієнтів (<40 років) цей відсоток ще вищий (Sylvester et al., 2021). Лікування м'язово-неінвазивного раку сечового міхура (МНІРСМ), як і лікування злоякісних пухлин інших локалізацій, проводять комбіновано і багато в чому воно залежить від потрапляння пацієнта в одну з груп ризику рецидивування та

прогресування МНІРСМ. Основним оперативним методом лікування МНІРСМ є трансуретральна резекція сечового міхура (ТУРСМ). Незважаючи на те, що ТУРСМ може призвести до повного видалення пухлини стадії TaT1N0M0, остання рецидивує в чималій кількості випадків (до 80%), а іноді прогресує в м'язово-інвазивний рак (Kramer et al., 2015; Suarez-Ibarrola et al., 2018; Brausi et al., 2002).

Нині для зниження ризику рецидиву і прогресії МНІРСМ усім хворим після оперативного лікування і стратифікації у групи ризику проводиться ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміо- та імунотерапія.

Для пацієнтів із пухлинами низького та середнього ризику прогноз рецидиву та прогресування є найбільш сприятливим, і при коректному та своєчасному проведенні ад'ювантного лікування показники 3- та 5-річної безрецидивної виживаності у цих пацієнтів можуть досягати відповідно 75 та 60% (Sylvester et al., 2016). Найбільш важливим і водночас досить суперечливим залишається питання ад'ювантної терапії та динамічного спостереження пацієнтів із МНІРСМ груп високого та дуже високого ризику, у яких частота рецидивів досягає 50–70%, а частота

прогресування пухлини – 25–50% у перші 3 роки після операції (Malmström et al., 2009) Тому лікування пацієнтів груп високого чи надвисокого ризику, кількість яких становить 30–50% усіх випадків МНІРСМ, може бути вкрай складним, особливо у вигляді радикальної цистектомії (РЦ) (Hautmann et al., 2010; Parker et al., 2018).

Якщо говорити про можливості органозберігаючої терапії у хворих груп високого і дуже високого ризику, то сьогодні лише внутрішньоміхурова імунотерапія вакциною БЦЖ згадується в основних клінічних рекомендаціях як основний органозберігаючий метод ад'ювантного лікування хворих на МНІРСМ, особливо проміжного, високого і дуже високого ризику (Babjuk et al., 2021; Chang et al., 2016).

Проте ця методика має певні недоліки: значна кількість ускладнень (алергічні реакції, цистит, гематурія, гранулематозний простатит, орхоепідидиміт, БЦЖ-сепсис, імовірність розвитку туберкульозного процесу у сечостатевої системі), обмежена тривалість лікувального ефекту (M. Brausi et al., 2014).

Отже, існує нагальна необхідність розробки альтернативних методів збереження сечового міхура як для пацієнтів груп МНІРСМ високого та вкрай високого ризику, так і для пацієнтів, у яких БЦЖ-терапія виявилася неефективною, особливо це твердження стосується хворих, які не підходять для РЦ внаслідок віку або наявності вираженої супутньої патології або відмовляються від такого оперативного втручання.

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на м'язово-неінвазивний рак сечового міхура високого ризику шляхом застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії в ад'ювантному режимі після трансуретральної резекції сечового міхура.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До амбівалентного нерандомізованого обсерваційного когортного дослідження увійшли 107 пацієнтів із МНІРСМ високого ризику за критеріями Європейської асоціації урологів (EAU NMIBC Guidelines) від 2018 року, які отримували в амбулаторному режимі ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію.

Пацієнти були розділені на дві групи залежно від методу ад'ювантного лікування: проспективна група внутрішньоміхурової гіпертермічної хіміотерапії Мітоміцином С (група 1, NIVЕС-терапія, n=53), пацієнти якої отримували лікування з 2018 до 2022 р., та група внутрішньоміхурової терапії вакциною БЦЖ (група 2, БЦЖ-

терапія, n=54), пацієнти якої отримували лікування з 2015 до 2019 р.

Протокол лікування пацієнтів групи БЦЖ терапії включав інстиляції 50 мл розчину вакцини БЦЖ, температура якого становила 20-21°C, один раз на тиждень у порожній сечовій міхур. Пацієнт мав витримувати час експозиції 1 годину до акту сечовипускання. Основний курс лікування становив 6 щотижневих процедур. Усі пацієнти отримували підтримувальний курс терапії протягом мінімум 1 року.

Протокол лікування пацієнтів групи NIVЕС терапії становив курс інстиляцій ММС у дозі 40 мг один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Інстиляції проводилися за допомогою системи для гіпертермічної хіміотерапії CombatBRSystem V2.0, яка дає змогу екстравезикально нагрівати розчин хіміопрепарату до 41–43°C і рециркулювати його протягом 60 хв. при стабільному тиску зі швидкістю 200 мл/хв.

Зі 107 включених у дослідження пацієнтів чоловіків було 84 (78,5%), жінок 23 (21,5%). Статистичних відмінностей за статтю серед пацієнтів досліджуваних груп не зазначено (p=0,45). Середній вік хворих у групі NIVЕС-терапії становив 65,26±12,50 року, у групі БЦЖ-терапії – 64,65±12,00 років (p=0,8).

Основними симптомами МНІРСМ досліджуваної когорти пацієнтів були макрогематурія (52,3%), спастичні болі внизу живота та болісне сечовипускання (25,3%), часте сечовипускання та імперативні позиви (22,4%).

В анамнезі куріння відіграло значну роль у 80% хворих. Статистичних відмінностей у показниках такого фактора шкідливості, як куріння, серед пацієнтів досліджуваних груп не відмічено (p=0,56). Статистичних відмінностей у групах дослідження з професійних шкідливостей також не зазначено (p=0,46).

Максимальну кількість супутніх патологій з боку різних органів і систем було відзначено у групі БЦЖ-терапії – 265%, у групі NIVЕС-терапії цей показник становив 255% (у зв'язку з наявністю в одного пацієнта кількох супутніх захворювань загальна сума сягнула понад 100%).

Серед клінічно значущої супутньої патології переважали такі супутні захворювання: серцево-судинна патологія (у групі NIVЕС-терапії – 162,5%, у групі БЦЖ-терапії – 163%); хвороби органів дихання (у групі NIVЕС-терапії – 20,5%, у групі БЦЖ-терапії – 14,5%), патологія периферичних судин (у групі NIVЕС-терапії – 15%, у групі БЦЖ-терапії – 26%), порушення

обміну речовин (у групі НІВЕС-терапії – 13%, у групі БЦЖ-терапії – 15%).

За шкалою ECOG більшість пацієнтів мали задовільну функціональну активність 0–1 бал (у групі НІВЕС-терапії таких хворих було 75,5%, у групі БЦЖ-терапії – 68,6%), що відповідало індексу нормальної фізичної активності за шкалою Карновського 90-70% (відповідна кількість пацієнтів: у групі НІВЕС-терапії – 75,5%, у групі БЦЖ-терапії – 68,5%). Однак варто зазначити, що в обох групах була велика кількість пацієнтів із незадовільними показниками функціональної та фізичної активності (у групі НІВЕС-терапії – 24,5%, у групі БЦЖ-терапії – 31,5%).

До моменту включення в дослідження усім пацієнтам була виконана трансуретральна резекція сечового міхура (ТУРСМ) з подальшим гістологічним дослідженням видаленого новоутворення, що дало змогу остаточно стадіювати пухлинний процес і стратифікувати пацієнтів до групи МНІРСМ високого ризику EAU 2018 згідно з критеріями EORTC .

Критеріями високого ризику МНІРСМ були будь-які з таких факторів: стадія рТ1; ступінь диференціювання G3 (високого ступеня злоякісності); *carcinoma in situ* (CIS); множинні, рецидивні пухлини стадії Та, ступені диференціювання G1-G2/низького ступеня злоякісності розміром більше 3 см.

Кожні три місяці усім хворим проводили УЗД сечового міхура, цитологічне дослідження сечі, а також цистоскопію. Комп'ютерну томографію виконували під час скринінгового візиту, а потім раз на рік або за клінічними показаннями. У разі якщо при цистоскопії виявляли пухлину або була підозра на можливий рецидив раку за даними УЗД, цитології сечі або цистоскопії, проводили ТУРСМ. При виявленні рецидиву захворювання встановлювалася стадія (рТ) пухлини. Появу м'язової інвазії пухлини ($\geq T2a$), регіонарних (N+) або віддалених метастазів (M+) розцінювали як прогресування процесу.

Онкологічні результати оцінювалися за даними безрецидивної виживаності (БРВ), безпрогресивної виживаності (БПВ), канцер-специфічної виживаності (КСВ) та загальної виживаності (ЗВ). Показники розраховувалися через 12, 24 та 36 міс. спостереження.

Для розрахунку статистичних показників використовувалася програма IBM SPSS Statistics for Windows v. 28.0. Значення $p \leq 0,05$ вважалося показником статистичної значущості. Для отримання оцінок БРВ, БПВ, КСВ і ЗВ використовувався метод Каплана–Мейєра. Для аналізу потенційних факторів ризику рецидивування та

прогресування використовували регресійну модель пропорційних ризиків Кокса.

Усі дослідження проводилися відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини та людської гідності у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (ETS № 164)» від 04.04.1997р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 2008 р. (протокол № 135А засідання Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету від 07.03.2019 р.). Участь хворих у дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, використовувалися лише зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі НІВЕС-терапії у 5,7% пацієнтів пухлини мали глибину інвазії Та, у 94,3% пацієнтів – Т1, у групі БЦЖ-терапії ці показники відповідно були у 9,3 та у 90,7% хворих ($p=0,48$).

У 43,4% пацієнтів групи НІВЕС-терапії пухлини мали діаметр до 3 см, у 56,6% пацієнтів – ≥ 3 см, у пацієнтів групи БЦЖ-терапії – у 53,7 та у 46,3% хворих відповідно ($p=0,29$).

У групі НІВЕС-терапії у 58,5% пацієнтів було діагностовано 1 пухлину, у 41,5% пацієнтів – від 2 до 7 пухлин, у групі БЦЖ-терапії – у 55,6 та у 44,4% хворих відповідно ($p=0,76$).

Супутня CIS була виявлена у 19,6% пацієнтів із загальною кількістю хворих, при цьому у групі НІВЕС-терапії кількість пацієнтів із CIS становила 18,9%, у групі БЦЖ-терапії – 20,4% ($p=0,85$).

У групі НІВЕС-терапії пацієнтів з первинними пухлинами було 75,5%, з рецидивними – 24,5%, у групі БЦЖ-терапії – 85,2 та 14,8% відповідно ($p=0,21$).

Відповідно до класифікації ВООЗ 1973 р., у групі НІВЕС-терапії у 45,3% пацієнтів пухлини мали ступінь диференціювання G2, у 54,7% – G3, у групі БЦЖ-терапії – у 51,9 та 48,1% відповідно ($p=0,50$).

Відповідно до класифікації ВООЗ 2004 р., у групі НІВЕС-терапії у 45,3% пацієнтів пухлини мали низький потенціал злоякісності, у 44,4% – високий потенціал злоякісності, у групі БЦЖ-терапії – у 55,6 та у 44,4% відповідно ($p=0,29$).

Медіана часу періоду спостереження в групі НІВЕС-терапії становила 28 міс. (розмах 8 – 46 міс.), у групі БЦЖ-терапії – 34 міс. (розмах 9 – 68 міс.), ($p>0,05$). Середня кількість сеансів лікування під час індукційного курсу в групі НІВЕС-терапії становила $5,89 \pm 0,37$, в групі БЦЖ-терапії – $5,59 \pm 0,74$ ($p=0,011$).

Рецидив пухлини зареєстровано у 12 пацієнтів, що отримували НІВЕС-терапію, та у

23 пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію. Частота рецидивів значно відрізнялася між двома групами (22,6 і 42,6% відповідно; $p=0,028$). Різниця між показниками БРВ була достовірно вищою в групі HIVEC-терапії в періодах 12 міс. (КР 0,32; 95% ДІ: 0,13–0,80; $p=0,02$) та 36 міс. (КР 0,48; 95% ДІ: 0,24–0,96; $p=0,04$) після закінчення курсу індукційної терапії. Середній час до виникнення рецидиву у пацієнтів, які отримували HIVEC-терапію, був значно більшим, ніж у пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію: 31,5 міс. (95% ДІ: 29,1–34,0) і 26,0 міс. (95% ДІ: 22,7–29,3) відповідно (Log Rank тест; $p=0,034$).

Рецидивна пухлина, супутня CIS, низький ступінь диференціювання, внутрішньоміхурове лікування вакциною БЦЖ і кількість проведених циклів терапії були незалежними прогностичними факторами ризику виникнення рецидиву пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса.

Прогресія пухлини була зареєстрована у 4 пацієнтів, що отримували HIVEC-терапію і в 11 пацієнтів, які отримували БЦЖ-терапію. Частота випадків прогресії захворювання достовірно відрізнялася між двома групами – відповідно 7,5 і 20,4% ($p=0,05$; критерій χ^2). Показники БПВ у групах спостереження статистично не відрізнялись у періодах 12, 24 та 36 міс. після закінчення курсу індукційної терапії. Середній час до прогресії також достовірно не відрізнявся: 32,0 міс. (95% ДІ: 29,7–34,3) і 34,7 міс. (95% ДІ: 33,5–35,9) відповідно (Log Rank тест; $p=0,084$).

Рецидивна пухлина, супутня CIS і низький ступінь диференціювання були незалежними прогностичними факторами ризику прогресії пухлини після ад'ювантної терапії, виявленими під час аналізу за допомогою регресійної моделі ризиків Кокса.

У групі HIVEC-терапії за час спостереження померли 7 пацієнтів, у групі БЦЖ-терапії – 12. Загальна виживаність під час спостереження статистично не відрізнялася і становила 86,8% у групі хіміогіпертермії та 77,8% у групі БЦЖ-терапії. Середній час до смерті також статистично не відрізнявся.

Усього було зафіксовано 6 смертей через рак сечового міхура протягом 36 міс. спостереження (у групі хіміогіпертермії – 2; у групі БЦЖ-терапії – 4), показники КСВ під час 36 міс. спостереження також статистично не відрізнялися і становили 96,2% у групі хіміогіпертермії та 92,6% у групі БЦЖ-терапії. Середній час до смерті від МНІРСМ також статистично не відрізнявся.

Пацієнтам з виявленим рецидивом проводили імуногістохімічне дослідження експресії ядерного антигена – маркера клітинної проліферації Ki-67 у рецидивних пухлинах і зразках тканини пухлин, отриманих під час первинного ТУРСМ до початку ад'ювантного лікування.

У групі HIVEC-терапії до початку ад'ювантного лікування середній показник рівня цього маркера становив $66,56 \pm 8,45$, у групі БЦЖ-терапії – $66,34 \pm 11,22$ ($p=0,56$). Після проведеного внутрішньоміхурового лікування в рецидивних пухлинах цей показник дорівнював $10,75 \pm 6,56$ та $32,40 \pm 13,95$ відповідно ($p < 0,001$). Під час аналізу факторів ризику для БРВ і БПВ за допомогою моделі регресійного ризику Кокса показники експресії Ki-67 після ад'ювантної БЦЖ-терапії виявилися як фактором ризику внутрішньоміхурового рецидиву (КР 1,06; 95% ДІ: 1,01–1,11; $p=0,021$), так і, більшою мірою, ризиком розвитку прогресії (КР 1,21; 95% ДІ: 1,04–1,20; $p=0,002$). Низький рівень експресії Ki-67 у рецидивних пухлинах після ад'ювантної хіміогіпертермії навпаки, вказує на те, що вони мали низький проліферативний потенціал, що позитивно впливало на показники БРВ і БПВ у пацієнтів, які отримали курс HIVEC-терапії.

Згідно з анкетуванням EORTC QLQ-30, кращий рівень якості життя пацієнтів з МНІРСМ високого ризику був при проведенні ад'ювантної HIVEC-терапії, особливо за фізичним станом, рівнем соціальної адаптації пацієнтів, показниками інтоксикації. Оцінка якості життя пацієнтів за специфічними додатковими шкалами анкети FACT-BL, які безпосередньо стосуються хворих на рак сечового міхура, також показала достовірну перевагу методу HIVEC-терапії над БЦЖ-терапією.

У 45% пацієнтів з групи HIVEC-терапії було зареєстровано 78 небажаних явищ під час проведення циклу індукції (середня кількість $3,25 \pm 0,80$). У більшості пацієнтів (79%) небажані явища були I та II ступенів, серед них найпоширенішими виявилися дизурія (7,5%), спазми сечового міхура (8%), біль у сечовивідних шляхах (5%).

Було зареєстровано 164 небажаних явища, асоційованих з внутрішньоміхуровим лікуванням, у 51% пацієнтів із групи БЦЖ-терапії під час циклу індукції (середня кількість $5,9 \pm 1,2$). У 4 пацієнтів були прояви специфічних небажаних явищ, пов'язаних саме з проведенням внутрішньоміхурової терапії: під час індукційного курсу було два випадки БЦЖ-орхоепідидиміту, один випадок симптоматичного гранулематозного простатиту та один випадок БЦЖ-сепсису.

При порівнянні частоти небажаних явищ I–II ступенів було виявлено достовірно більшу кількість випадків гарячки, сечоміхурових спазмів, неінфекційного циститу у пацієнтів групи БЦЖ-терапії. Кількість небажаних явищ III ступеня, таких як гарячка та інфекція сечовивідних шляхів, була значно більшою у групі БЦЖ-терапії, також у цій групі було по одному випадку цих же небажаних явищ IV ступеня.

Дані аналізу вікових відмінностей, загального статусу та супутньої патології свідчать про те, що група пацієнтів, включених у дослідження, відрізнялася загальною коморбідністю, яка поєднувалася з літнім віком, що впливало на можливість перенести заплановане лікування. Таким

чином, можливість перенести повний індукційний цикл ад'ювантної внутрішньоміхурової терапії без втрати якості життя є одним з критеріїв переваги методу лікування хворих.

Введення у клінічну практику ще однієї терапевтичної опції для внутрішньоміхурового ад'ювантного лікування пацієнтів з МНІРСМ групи високого ризику дало нам можливість у більшій кількості випадків провести органозберігаюче лікування у цієї категорії хворих, також метод хіміогіпертермії був альтернативою радикальної цистектомії при виникненні м'язово-неінвазивного рецидиву після первинного лікування (табл.).

Методи лікування хворих із рецидивними пухлинами після основного курсу ад'ювантної терапії, абс. (%)

Лікувальна опція	Група НІВЕС-терапії, n=12	Група БЦЖ-терапії, n=23
Радикальна цистектомія	2 (17)	7 (30,4)
Внутрішньоміхурова БЦЖ	–	4 (17,4)
Системна хіміотерапія	1 (8)	2 (9)
Внутрішньоміхурова НІВЕС терапія	7 (58)	6 (26)
Променева терапія	1 (8)	1 (4)
Паліативна ТУРСМ	1 (8)	3 (13)

ВИСНОВКИ

1. Впроваджений спосіб лікування пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику методом гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміоперфузії забезпечує трирічну безрецидивну виживаність хворих на рівні 77,4%; застосування вакцини БЦЖ – 57,4% (КР 0,48; 95% ДІ 0,24–0,96; p=0,04).

2. Ад'ювантне лікування пацієнтів із м'язово-неінвазивним раком сечового міхура групи високого ризику із застосуванням гіпертермічної

хіміоперфузії у 3,3 разу рідше призводить до виникнення небажаних явищ III–IV ступенів тяжкості під час циклу індукційної терапії у порівнянні з застосуванням внутрішньоміхурової вакцини БЦЖ.

3. Встановлено вплив гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії на зниження проліферативної активності рецидивних пухлин, яка зменшується у 6,5 рази за оцінкою рівня експресії ядерного антигена Ki-67 (p<0,001), що є критерієм лікувального патоморфозу та фактором впливу на вибір подальшої лікувальної тактики.

REFERENCES

- Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Comperat, E. M., Dominguez Escrig, J. L., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Seisen, T., Soukup, V., & Sylvester, R. J. (2021). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>

- Brausi, M., Collette, L., Kurth, K., van der Meijden, A. P., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Newling, D., Boufflioux, C., Sylvester, R. J., & EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group (2002). Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *European Urology*, 41(5), 523-531. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00068-4)
- Brausi, M., Oddens, J., Sylvester, R., Bono, A., van de Beek, C., van Andel, G., Gontero, P., Turkeri, L., Marraud, S., Collette, S., & Oosterlinck, W. (2014). Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *European Urology*. 65(1), 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.021>
- Chang, S. S., Boorjian, S. A., Chou, R., Clark, P. E., Daneshmand, S., Konety, B. R., Pruthi, R., Quale, D. Z., Ritch, C. R., Seigne, J. D., Skinner, E. C., Smith, N. D., & McKiernan, J. M. (2016). Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *Journal of Urology*, 196(4), 1021-1029. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>
- Chavan, S., Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Goodman, M., & Jemal, A. (2014). International variations in bladder cancer incidence and mortality. *European urology*, 66(1), 59-73. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.001>
- Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C., & Volkmer, B. G. (2010). Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complication Rate. *Journal of Urology*. 184(3), 990-994. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037>
- Kramer, M. W., Rassweiler, J. J., Klein, J., Martov, A., Baykov, N., Lusuardi, L., Janetschek, G., Hurle, R., Wolters, M., Abbas, M., von Klot, C. A., Leitenberger, A., Riedl, M., Nagele, U., Merseburger, A. S., Kuczyk, M. A., Babjuk, M., & Herrmann, T. R. W. (2015). En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World Journal of Urology*, 33(12), 1937-1943. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1568-6>
- Malmström P.-U., Sylvester, R. J., Crawford, D. E., Friedrich, M., Krege, S., Rintala, E., Solsona, E., Di Stasi, S. M., & Witjes, J. A. (2009). An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology*, 56(2), 247-256. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>
- Parker, W. P., Smelser, W., Lee, E. K., Habermann, E. B., Thapa, P., Zaid, H. B., Frank, I., Griebing, T. L., Tollefson, M. K., Thompson, R. H., Holzbeierlein, J. M., Karnes, R. J., & Boorjian S. A. (2018). Utilization and outcomes of radical cystectomy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer in elderly patients. *Clinical Genitourinary Cancer*. 16(1), e79-e97. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.011>
- Suarez-Ibarrola R., Soria, F., Abufaraj, M., D'Andrea, D., Preto, M., Gust, K. M., Briganti, A., Shariat, S. F., Gontero, P. (2018). Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU International*, 123(4), 646-550. <https://doi.org/10.1111/bju.14557>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sylvester, R. J., Oosterlinck, W., Holmang, S., Sydes, M. R., Birtle, A., Gudjonsson, S., De Nunzio, C., Okamura, K., Kaasinen, E., Solsona, E., Ali-El-Dein, B., Tatar, C. A., Inman, B. A., N'Dow, J., Oddens, J. R., Babjuk, M. (2016). Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European Urology*. 69(2), 231-244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
- Sylvester, R. J., Rodríguez, O., Hernández, V., Turturica, D., Bauerová, L., Max Bruins, H., Bründl, J., van der Kwast, T. H., Brisuda, A., Rubio-Briones, J., Seles, M., Hentschel, A. E., Kusuma, R. M., Huebner, N., Cotte, J., Mertens, L. S., Volanis, D., Cussenot, O., Subiela Henríquez, J. D. ... & van Rhijn, B. W. G. (2021). European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and

WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European Urology*, 79(4), 480-488.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033>

Teoh, J. Y.-C., Huang, J, Yuet-Kiu Ko, W., Lok, V., Choi, P., Ng, C-F., Sengupta, S., Mostafid, H., Kamat, A, M., Black, P. C., Shariat S., Babjuk M., &

Wong M. C-S. (2020). Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *European urology*, 78(6), 893-906.

<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.006>